

Collagen membran for preventing post-surgical adhesions

Patent Number: ☐ [EP0686402](#)
Publication date: 1995-12-13
Inventor(s): ABDUL-MALAK NABIL (FR); HUC ALAIN (FR); KHOURY WASSIM (FR)
Applicant(s): COLETICA (FR)
Requested Patent: ☐ [JP8052204](#)
Application Number: EP19950401185 19950522
Priority Number(s): FR19940006995 19940608
IPC Classification: A61L31/00
EC Classification: [A61L31/10](#), [A61L31/04F2](#), [A61L31/04F4](#)
Equivalents: ☐ [FR2720945](#)
Cited Documents: [WO8908467](#); [EP0213563](#)

Abstract

Collagen-based membranes comprise a collagen support completely coated on at least one side with a gelatin layer, with no mixing between the gelatin layer and collagen support. Also claimed is a process for fabricating a collagen-based membrane, comprising (a) preparing a collagen gel; (b) rendering the gel non-fluid and immiscible with a soln. (i.e. with the gelatin soln. used in the next step); (c) pouring a gelatin soln. over at least one surface of the collagen; and (d) drying the prod. Also claimed is an anti-adherent wound dressing comprising at least one membrane as above.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-52204

(43) 公開日 平成8年(1996)2月27日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 15/64				
A 6 1 K 38/17	ADZ			
A 6 1 L 31/00		Z		
			A 6 1 L 15/ 04	
			A 6 1 K 37/ 12	ADZ
			審査請求 有	請求項の数23 FD (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-164483

(22) 出願日 平成7年(1995)6月8日

(31) 優先権主張番号 94-06995

(32) 優先日 1994年6月8日

(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 595093717

コルティカ

COLETICA

フランス国 リヨン、リュ・サンージャン
ードゥーディエウ 32

(72) 発明者 ヴァッシ・クーリー

フランス国 パリ、リュ・ドゥ・ボンイエ
ウ 66

(72) 発明者 ナビル・アブドゥール・マラク

フランス国 カルイール、リュ・フェデリ
ク・ミストラル 27

(74) 代理人 弁理士 萩野 平 (外3名)

最終頁に続く

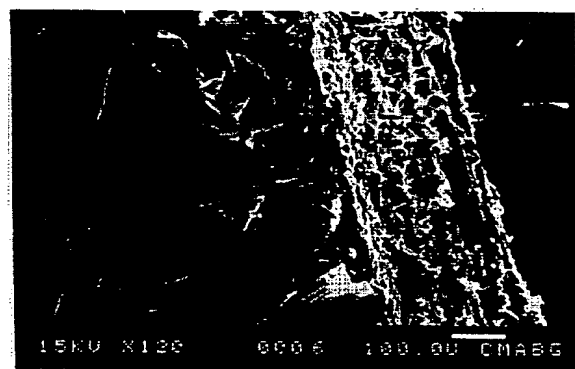
(54) 【発明の名称】 手術後のゆ着の防止用コラーゲン膜

(57) 【要約】

【目的】 外科手術の際に組織とのゆ着が起きない生体適合材料としての膜を提供する。本発明の応用の一つは、特に外科手術における、特にゆ着防止性手当用品の形の生体適合材料である。

【構成】 この膜は、ゼラチンの層で完全に被覆されたコラーゲンを基部とする基体からなり、ゼラチンの層はコラーゲン基体と本質的に混合されず、ゼラチンの層とコラーゲン系保持体からなる集成体は好ましくは凍結乾燥された状態にある。

図面代用写真



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 コラーゲンを基部とする基体であって、その少なくとも1面がゼラチンの層によって完全に被覆され、該ゼラチンの層が本質的にコラーゲンと混合されず、ゼラチンの層とコラーゲンを基部とする基体からなる集成体が好ましくは凍結乾燥された状態にあることを特徴とするコラーゲン膜。

【請求項2】 特に熱圧縮された、緻密化した形にある請求項1記載の膜。

【請求項3】 集成体の凍結乾燥に先立って、あらかじめ凍結されたコラーゲンのゲル上にゼラチンの溶液を付着させることにより得られる請求項1または2記載の膜。

【請求項4】 先ずコラーゲンゲルの凍結乾燥によりコラーゲンスポンジを調製し、続いて、例えばジフェニルホスホリルアジド(DPPA)でありうる架橋剤によってもたらされるコラーゲンを架橋する工程、その凍結乾燥および架橋後に、架橋されたスポンジを再水和し次いで凍結して、その後ゼラチンの溶液が注がれて、ゼラチンの連続被覆層でコラーゲン基体の少なくとも1面を完全

に被覆された請求項1または2記載の膜。

【請求項5】 得られた集成体が凍結乾燥されてなる請求項4記載の膜。

【請求項6】 得られた凍結乾燥体が熱圧縮されて緻密化した膜を生じてなる請求項5記載の膜。

【請求項7】 コラーゲンが本質的にタイプIであって、好ましくは子牛の皮膚に由来する請求項1～6のいずれか1項記載の膜。

【請求項8】 前記のコラーゲンが完全に天然の形、すなわちそのらせん構造およびテロペプチドが保存されている本質的にタイプIである請求項1～7のいずれか1項記載の膜。

【請求項9】 前記の基体が、本質的にタイプIのコラーゲンゲルの凍結乾燥により得られたウェブの形の本質的にタイプIのコラーゲンに基づくものである請求項1～8のいずれか1項記載の膜。

【請求項10】 コラーゲン基体が、特に少なくとも80℃、好ましくは少なくとも100℃の温度で真空下で乾燥することにより、物理的な架橋を受けてなる請求項1～3および7～9のいずれか1項記載の膜。

【請求項11】 凍結乾燥後に得られた膜が、高圧下、例えば100kg/cm²以上、特に200kg/cm²の程度の高圧下で熱圧縮されてなる前記の請求項1～10のいずれか1項記載の膜。

【請求項12】 次の必須の工程：

- コラーゲン、好ましくはタイプIのコラーゲンのゲルが先ず調製され；
- コラーゲンゲルが、コラーゲンを非流体にして、溶液と非混和性にはできない条件下で処理され；
- ゼラチンの溶液が調製されて、このゼラチンの溶液

2

がゼラチンの前記溶液と非混和性になるように処理されたコラーゲンの少なくとも1面上に注がれ；および
d) コラーゲンの少なくとも前記の面を完全に被覆するゼラチンの層により形成された集成体が乾燥され、好ましくは凍結乾燥されて前記の膜を生じるを含んでなるコラーゲン膜の製造方法。

【請求項13】 凍結乾燥後に、膜の物理的架橋が、特に膜が減圧下に、特に80℃以上、好ましくは100℃以上の温度で熱処理を施されて達成される請求項12記載の方法。

【請求項14】 前記の減圧が1ミリバール以下、好ましくは0.5ミリバール以下である請求項13記載の方法。

【請求項15】 非流体にしかつ非混和性にするコラーゲンゲルの処理が凍結工程を含む請求項12～14のいずれか1項記載の方法。

【請求項16】 コラーゲンゲルの処理が、ゼラチンの溶液が注がれる前に凍結乾燥次いで再水和、続いて凍結を含む請求項15記載の方法。

【請求項17】 コラーゲンスポンジを生成する凍結乾燥されたコラーゲンゲルが、例えばジフェニルホスホリルアジド(DPPA)でありうる架橋剤を使用するコラーゲン架橋工程を施されて、架橋した凍結乾燥されたスポンジを生じ、次いで前記のゼラチン溶液が少なくとも1面上に注がれる前に再水和および凍結される請求項16記載の方法。

【請求項18】 ゼラチンの溶液およびコラーゲンからなる集成体の凍結乾燥後に得られた膜が、特に熱の作用下に、好都合には少なくとも100kg/cm²、特に約200kg/cm²の圧力で圧縮される請求項12～17のいずれか1項記載の方法。

【請求項19】 酵素分解がかなりあるであろう生物体の諸点における、特に外科手術で、生体適合材料として前記膜が使用され、その使用される膜が、最初に凍結乾燥されてスポンジを生成し、該スポンジが、特にジフェニルホスホリルアジドを使用して架橋またはタンニング(tanning)処理、続いてゼラチンの溶液で少なくとも1面上を塗布または被覆される前に再水和および凍結を施され、次いで集成体が再び凍結乾燥されるコラーゲンゲルから調製される、請求項12～18のいずれか1項記載の方法。

【請求項20】 得られた凍結乾燥体が次いで熱圧されて外科手術の生体適合材料として直接使用することができる最終的な形の膜を得る請求項19記載の方法。

【請求項21】 特に外科手術におけるそして特に着防止手当用品の形の生体適合材料として、請求項1～11のいずれか1項記載の、または請求項12～20のいずれか1項記載の方法により得られた膜の使用。

【請求項22】 請求項1～11のいずれか1項記載の、または請求項12～20のいずれか1項記載の方法

3

により得られた少なくとも1枚の膜を含んでなるゆ着防止手当用品。

【請求項23】 腹部の外科手術、婦人科医学または心臓の外科手術におけるゆ着の防止のための手当用品である請求項2記載のゆ着防止手当用品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は本質的に、外科手術後のゆ着の防止のためのコラーゲン膜に関する。

【0002】

【従来の技術】フランス特許第2628634号明細書は、重ねられて親密に連合された2層のコラーゲン、すなわちその中へコラーゲンの溶液が少なくとも部分的に浸透された繊維状コラーゲンの第1の多孔性結合層、前記溶液が第1の層の繊維中へ深く浸透することにより第1の層へ親密に結合されたコラーゲンフィルムを形成することを意図されていることにより形成された生体適合材料から製造された内臓の外科手術の傷あてを開示している。

【0003】変形においては、コラーゲンはゼラチンによって少なくとも部分的に置換えできる（特許請求の範囲、3頁6～30行目および4頁22～24行目参照）。2頁1～34行目には、この傷あては内臓について良好な癒着形成を可能にし、それは容易に結合して再構成された壁を一時的に置換えることにより優れた閉じ込めおよび止血効果を生じ、乾燥形および生理学的流体中での再水和後の両方において機械的強度を有し、そしてそれはまた化学的毒性がなく、同時に生物体の細胞により容易にコロニー化できることが示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、前記の明細書に記載された傷あては、コラーゲンまたはゼラチンフィルムが繊維状コラーゲンへの溶液の結合により得られるから比較的低い機械的強度を有することが明白である。これはこの繊維状コラーゲンの部分的な再溶解をもたらす、そのためコラーゲンまたはゼラチンの溶液はコラーゲン繊維と広範囲に混合し、これは繊維状コラーゲン中へのコラーゲンまたはゼラチンの溶液の少なくとも部分的な深い含浸を達成するような望ましい目標である。

【0005】本発明者等はまた、これは比較的減少された機械的強度、ある特定の場合には器官との親密な接触の損失をもたらす器官への傷あての低い接着性、および依然として不十分である止血性のようなさまざまな不利益を引き起こすことも発見した。その上、本発明者等はまた前記の特許に記載された傷あてが、フランス特許公開第2597499号および同第2586703号公報（4頁、6～10行目および実施例1および2参照）に記載された方法により得られるアテロコラーゲンから生成されることも見出した。さて、フランス特許公

4

開2597499号明細書に明瞭に記載されているように、アテロコラーゲンはペプシンによるコラーゲンの消化の生成物であり、その結果、得られた繊維状コラーゲンが非常に可溶性となり、コラーゲンまたはゼラチンの溶液となおさら容易に混合し、前記の混合は前記の特許の望ましい本質的な目標である。その結果、繊維状コラーゲンの中央層の部分的な破壊である。全体として、最終生成物は限定されたバリアー効果を有する。

【0006】別の関係において、前記の文献はゆ着の防止の問題について何も言及してなく、そのため当業者はこの生成物がゆ着を防止するために使用できるかもしれないことを考えることができなかった。

【0007】手術後のゆ着は、多かれ少なかれ厳格さの込み入った関係について責任がある。腹部の外科手術において、腹膜内のゆ着は腸の閉塞の危険を4倍にし、そして系状帯上の腸の閉塞を引き起こしうる。

【0008】婦人科医学において、ゆ着は不妊の原因になり得、時には骨盤の痛みや腸の閉塞の原因となることもある。それらの発生は反復介入（Repeat intervention）の数に比例する。

【0009】心臓の外科手術における手術後の心臓のゆ着は、反復介入が行なわれるとき死亡数を増加する主な問題を表わす。反復胸骨切開術は心臓および大きな管または心臓外の組織移植の損傷の潜在的な危険を約2～6%生じ、そして反復胸骨切開術が行なわれるときに実質的な出血をする場合には、外科手術後の死亡数は37%から50%にかなり増加する。

【0010】反復外科手術の介入の発生が、特に冠状動脈の心臓患者において増加し、そしてゆ着もまた他の型の手術における合併症の主要な原因でもあるので、外科手術後のゆ着の防止を改善することは重要である。

【0011】事実、この分野で、特に心臓および腹膜の外科において行なった多数の研究は、限られた成功を経験しただけであった。

【0012】ゆ着の形成のいろいろな段階に影響する実験が行なわれたり試みられた。3種類の型の試験が認められた：

—コルチコイド、例えば活性素としてベラマミルやヒドロコルチゾンを含む医薬の助けによる一般的に管理された薬理学的治療。これらの方法の欠点は、感染、遅延はん痕化、混乱止血および動脈性高血圧症の危険の増加にある。CLIN-MIDY社製Dextran 70（登録商標）型の溶液によって行なわれた灌注排液法。効果的であるためには、この技術は、不十分な排液法による心臓タンポン挿入様急性圧迫の危険とともに、多数の瓶を取扱うことによる感染の危険について集中的な注意を長期間必要とする。

—Gore社製Goretex（登録商標）傷あて：このポリテトラフルオロエチレン傷あては、非常に限定された効果のものであって感染、圧縮および血腫形成の危険を伴な

う。

【0013】本発明の一つの目的は、外科手術に関わる器官の組織と生体適合材料の間のゆ着の出現の危険の実質的な著しい減少を与える生体適合材料の製造に存在する新しい技術問題を解決することである。

【0014】本発明の別の目的は、次の判定基準を同時に満足させる生体適合材料を提供することにより上文に言及した新しい技術的問題を解決することである：

- 外科的手術に関わる器官と生体適合材料の間のゆ着を防止する能力、
- 向上した機械的性質、好ましくは非常に良好な引張り強度
- ゆっくりであるが全体的な生分解性、
- それと接触させられる組織での最小の起りうる刺激、および生物体への非毒性、
- 問題の器官と親密な接触に保たれ、そしてそれにより止血性を高めることによって安全を向上することを可能にする改善された接着性、それは外科手術された器官が平らでない場合に特に重要であり、これは一般に事実であって、くぼんだ肝臓表面を有する肝臓にとって特に真実である、
- バリアーとして作用するようにかなり緻密化した構造、
- 単一の製造工程、好ましくは単一の凍結乾燥だけが必要とする、そして可能ならば、単純化された抽出工程により得られた天然の状態のコラーゲンを使用する工程の使用、
- 使用の容易、および
- ほどよい価格。

【0015】

【課題を解決するための手段】本発明は、上文に言及した新しい技術的な問題を、完全に、工業的および医学的規模で使用できる信頼できて再現可能な方法で、そしてほどよい価格で、特に単一の製造工程、好ましくは単一の凍結乾燥だけを必要として天然の状態のコラーゲンおよび単純化された抽出方法を可能にする方法によって、解決することを可能にする。

【0016】本発明の機構の範囲内で、ゼラチンの別個の層がコラーゲン基体の少なくとも1表面上に付着されるとき、上記の技術的問題が解決されて、ゼラチンが、親密な接触を可能にする高い結合力とともにその緻密化した構造によってバリアー効果を発揮するという決定的な利点があり、ゼラチンの別個の層を形成すると同時にコラーゲン基体に変性されないという事実によって良好な機械的な性質を与えるということが発見された。

【0017】したがって、第1の特徴によれば、本発明は、コラーゲンを基部とする基体であって、その少なくとも1面がゼラチン層によって完全に被覆され、該ゼラチン層が本質的にコラーゲン基体と混合されず、ゼラチン層とコラーゲンを基部とする基体からなる集成体

が好ましくは凍結乾燥された状態にあるコラーゲン膜を提供する。

【0018】好都合な一実施態様によれば、本発明に係る膜は、特に熱圧縮された、緻密化した形である。

【0019】本発明の別の好都合な実施態様においては、上記の膜は、溶液と非混和性で非流体であるようにあらかじめ処理されたコラーゲンゲルの少なくとも1面上にゼラチンの溶液を付着させることにより、好ましくは集成体の凍結乾燥に先立って凍結することにより得られるが、これはゼラチンのコラーゲンとの混合を防止することを可能にし、そしてゼラチンがコラーゲンの表面上に残りそしてコラーゲン基体の表面を完全に被覆し、同時に集成体が凍結乾燥されるときコラーゲンとの別個の接着性被覆層を形成するという決定的な利点を与える。このゼラチンの被覆層は、コラーゲン基体が如何なる混合も防止する凍結状態にある時に、コラーゲン保持体の少なくとも1面上に注がれ、ゼラチン自身が凍結したコラーゲン上に注がれるとき、少なくとも界面で凍結するという事実によってコラーゲン基体と分離されて本質的に混合されず、ゼラチン層とコラーゲン基体からなる集成体は次いで如何なる混合も防止する条件下に乾燥され、好ましい条件は集成体の凍結乾燥であることに注意すべきである。

【0020】本発明によれば、上文に言及した技術的な問題は連合した技術的な利点の集合によって解決される。更に、少なくとも1面上のコラーゲンを被覆する別個の層としてゼラチンの存在は外科手術に含まれる器官に対するゼラチンの接着性の改善によって特に向上した止血性を与え、ゼラチン層は器官に対して適用されていることに気付くであろう。これはまたゼラチンの非常に高い接着性から利益を得ることを可能にする。本発明は外科手術に関わる器官と膜との間のゆ着の成長を避けることを可能にし、これは本発明の記載の序論において指摘したように、外科手術後のゆ着は、死亡数の割合を増大する、多かれ少なかれ厳しい合併症の原因となるという事実のために決定的な技術的な進歩を構成する。

【0021】別の好都合な実施態様において、本発明に係る膜は、まずコラーゲンゲルの凍結乾燥によりコラーゲンスポンジを調製する工程、続いて、例えばジフェニルホスホリルアジド(DPPA)でありうる架橋剤によってもたらされるコラーゲンの架橋工程により得られ、凍結乾燥および架橋後に、本質的に非浸透性の明らかな表面を生成するために、ゼラチンの溶液が、ゼラチンの連続被覆層によってコラーゲン基体の少なくとも1面上を完全に被覆するために十分な量で、再水和されて凍結状態の前記架橋したスポンジの少なくとも1面上に注がれる前に、再水和され次いで凍結される架橋したスポンジを与えるように構成される。得られた集成体は次いで乾燥され、好ましくは凍結乾燥により乾燥される。

【0022】その時得られる膜形成性凍結乾燥体は熱圧

7

縮されて本発明に係る圧縮された膜を得ることができ、このようにしてゆ着の防止のための本発明に係る好ましい膜を構成し、前記の膜は2枚の別個の層、すなわち、内部の層を形成するコラーゲン基体と本質的に混合されず、その少なくとも1面上に被覆フィルムを形成するゼラチンの外部の層を有する。

【0023】一つの特変形において、選ばれるコラーゲンは本質的にタイプIであって好ましくは子牛の皮膚に由来する。事実、本質的にタイプIコラーゲンは、完全に天然の形、すなわちそのらせん構造およびテロペプチドを保存して抽出できるから、好ましいコラーゲンである。本発明の構成の範囲内で、コラーゲンの天然の特性は、治療的応用のために、特に外科手術後のゆ着の防止のための手当用品の形においては重要である。本質的にタイプIの天然のコラーゲンはより良い力学的性質および酵素消化に対する低い感受率を持つ生体適合材料を得ることを可能にする。本発明の構成の範囲内で、天然のコラーゲンはそのテロペプチドおよびらせん構造を保持するコラーゲンを意味するものとして理解される。

【0024】これに関連して、本発明の構成の範囲内で本質的にタイプIコラーゲンを基部とする基体に関して天然の状態では本質的にタイプIのコラーゲンゲルの凍結乾燥により得られたウェブの形であることが好ましい。

【0025】その上、好都合な実施態様において、最終の膜の機械的強度を向上して消化の速度を低下させることを可能にする、コラーゲン基体の物理的架橋を、特に真空下少なくとも80℃、好ましくは少なくとも100℃の温度で乾燥することにより達成できる。

【0026】その上、凍結乾燥後に得られた膜を、高圧下、例えば100kg/cm²以上、特に200kg/cm²の程度の高圧下に熱圧縮することにより前記材料の緻密性を増大することおよびその生分解速度を低下させることが可能である。コラーゲンそれ自身だけでは接着性の問題に対し満足な解答を提供しないことに注目するべきである。

【0027】本発明の構成の範囲内で、予想外に、コラーゲン基体の少なくとも1面上に別個の層を形成するゼラチンの層は、隣接した組織から分離されるように被覆されるべき器官に対する生体適合材料のゆ着を改善することによりこの問題を解決することを可能にすることを見出した。

【0028】したがって、本発明は、工業的および医学的規模で使用できる信頼できて再現性のある方法で、上文に言及した技術的な問題に対する完全な解答を本当に提供する。

【0029】第2の特徴によれば、本発明は、また次の必須の工程：

- a) コラーゲン、好ましくはタイプIのコラーゲンのゲルが先ず生成され；
- b) コラーゲンゲルが、コラーゲンを非流体にし、溶液

8

と非混和性にできない条件下で処理され；

c) ゼラチンの溶液が調製されてゼラチンのこの溶液がゼラチンの前記溶液と非混和性になるように処理されたコラーゲンの少なくとも1面上に注がれ；および

d) コラーゲンの少なくとも1つの面を完全に被覆するゼラチンの層を有する集成体が乾燥され、好ましくは凍結乾燥されて生成されて前記の膜を生じる。を含む、コラーゲンを基部とする膜の製造方法も提供する。

【0030】特定の一実施態様において、乾燥、好ましくは凍結乾燥後に、膜の物理的架橋が、特に膜が減圧下に、特に80℃以上、好ましくは100℃以上の温度で熱処理を施されて達成することができる。好都合に、この減圧は1ミリバール以下、好ましくは0.5ミリバール以下でありうる。しかしながら、現時点で、膜のこの物理的架橋は、それがゼラチンの架橋を生じ、それによりそのゆ着防止性を低下させるから、如何なる特定の利点も与えるとは思えない。

【0031】本発明に係る方法の別の好都合な実施態様において、コラーゲンゲルを非流体にしそして非混和性にする処理は凍結工程を含む。

【0032】別の実施態様において、コラーゲンゲルのこの処理は凍結乾燥を含む。コラーゲンゲルの凍結乾燥は、コラーゲンの物理的な架橋を達成することが望まれるならば、特に後者が本発明により好まれるような天然のコラーゲンである時は、特に興味を引くものである。膜の物理的な架橋のための工程は、上文に言及された条件下、すなわち凍結乾燥したコラーゲンに減圧下の、特に80℃以上、好ましくは100℃以上の温度で熱処理を施すことにより行なうことができる。この減圧もまた1ミリバール以下、好ましくは0.5ミリバール以下でありうる。

【0033】別の好都合な実施態様において、本発明に係る方法は、先ず第1にコラーゲンゲルの凍結乾燥によりコラーゲンスポンジを調製する工程、続いて、例えばジフェニルホスホリルアジド(DPPA)でありうる架橋剤によってもたらされるコラーゲンの架橋工程を含み、凍結乾燥および架橋後に、本質的に非透過性の明白な表面を有するように、次いで再水和されて凍結される架橋したスポンジを与え、更にゼラチンの溶液を、ゼラチンの連続被覆層によってコラーゲン基体の少なくとも1面を完全に被覆するために十分な量で、再水和されて凍結状態の、前記架橋したスポンジの少なくとも1面上に注がれることからなる。得られた集成体は次いで乾燥され、好ましくは凍結乾燥される。

【0034】本発明の方法の別の好都合の実施態様において、ゼラチンの溶液とコラーゲンからなる集成体の凍結乾燥後に得られた膜は、特に熱の作用下に、好都合には少なくとも100kg/cm²の、特に約200kg/cm²の圧力で緻密化される。

【0035】したがって、ここで記載された製造方法に

よって、本発明に係る膜は、柔軟で、ゆっくり生分解できて取扱いが容易であり、そして外科手術後のゆ着を防止する、実施することが容易である工業的技術により調製できる。

【0036】酵素分解がかなりあるであろう生物体の諸点における、特に外科手術で、生体適合材料として膜が使用される場合には、最初にコラーゲンを凍結乾燥してスポンジを生成し、前記スポンジが次いで、特にジフェニルホスホリルアジドを使用して架橋またはタンニン処理を施され、ゼラチンの溶液で少なくとも1面を塗布または被覆され、再水和および凍結後に、次いで集成体が再度凍結乾燥されて、調製された膜を使用することが好ましい。

【0037】得られた凍結乾燥体は、次いで熱圧縮されて、膜を著しいゆ着防止性を有し、したがってゆ着防止性手当用品を生成することを可能にする外科の生体適合材料として直接使用できるその最終の形にする。

【0038】したがって、第3の特徴によれば、本発明はまた、特に外科手術での、特にゆ着防止作用を持つ手当用品の形の生体適合材料として上記の膜の使用も含む。

【0039】本発明はまた、特に、上文に定義したような少なくとも1枚の膜を含むゆ着防止作用を持つ手当用品も含む。

【0040】これに関連して、本発明の一つの特別の応用は、腸の閉塞の危険を4倍にしたり、そして糸状帯上の腸の閉塞を引き起こしうる腹膜内のゆ着を防止するために腹部の外科手術に、またそのほかに、ゆ着が不妊のそしてまた骨盤の痛みのまたは腸の閉塞の原因になりうる婦人科医学に、またそのほかに、外科手術後の心臓のゆ着が死亡数を増加する主要な問題を構成する心臓の外科手術にある。

【0041】上記の特徴のどの一つに対する本発明の構成の範囲内でも、コラーゲン基体を形成するためのコラーゲンの出発溶液中のコラーゲンの割合は、通例の制限内、すなわち、一般に0.3~2重量%の範囲内で変化し得て、現在好ましい割合はコラーゲンの溶液中のコラーゲンとして約0.75重量%であることが観察されるであろう。

【0042】コラーゲン基体上の少なくとも1面上の連続被覆層を形成することを意図したゼラチンの溶液中のゼラチンの割合は、好ましくは0.5~4重量%であり、好ましい割合は1.5%程度である。

【0043】さらに、コラーゲン基体の少なくとも1面上の連続的な被覆を形成することを意図するゼラチンの溶液の層の厚さは、もしそれが連続的であるならば臨界的でない。一般に、その層の厚さは0.1~5mmまたは例外的にきわめて厚く10mmでありうる。もちろん、それは基体の2つの対向する面または基体の全ての面上にゼラチンの層を付着すること、あるいは本発明の構成か

ら離れることなく、いくつかの層を適用することさえ可能である。

【0044】また、コラーゲン基体の厚さは広い範囲内に变化しうる。例えば、それは2~25mmであり、特に10~20mmである。

【0045】

【実施例】本発明の別の目的、特徴および利点は、本発明のいくつかの実施例を参照して次の説明的な記述から明らかになるであろうが、実施例は単に説明のために示すものであって、したがって本発明の範囲をいかなるやり方でも限定するものではない。百分率は、格別の指示がない限り、実施例においては重量%により示される。本発明はまた、比較例に関しても添付の図面を参照して説明する。

【0046】実施例1

ゆ着防止性手当用品の形で使用できる、非架橋または非なめしコラーゲンから、ゆ着防止性を持つ、本発明に係る膜の調製。

【0047】a) 少量のタイプIII有する本質的にタイプIの天然のコラーゲンのゲルの調製

タイプIの天然のコラーゲンは、あらかじめ洗浄して皮膚100kg当り次のもの：250mlの水、2.5gの60%硫化ナトリウム（最終濃度約0.2モル）および3.5gの消石灰（約0.15モル）を含有する浴で脱毛した子牛の皮膚から調製した。脱毛浴は250mlの水で3回洗浄して除去した。

【0048】脱毛した皮膚を削って新鮮な面を除去し、次いで皮膚100g当り次のもの：50mlの水、3gの塩化アンモニウム（最終モル濃度約0.5モル）および0.5gのメタ重亜硫酸ナトリウム（最終濃度0.02モル）を含有する浴中で脱石灰した。次いで中和し、その後塩を水で2回洗浄して除去した。

【0049】この方法で処理した真皮は次いで磨砕し引き続いて水5l当り1kgの磨砕材料の割合で無発熱性純水中で洗浄した。次いでpH7.8のリン酸緩衝液：リン酸二水素カリウム0.78g/l（最終モル濃度0.005モル）およびリン酸一水素ナトリウム21.7g/l（最終モル濃度0.12モル）で洗浄した。リン酸塩は次いで無発熱性純水で2回続けて洗浄して除去した。

【0050】磨砕した材料は次いで酢酸の10%溶液で酸性化した。酸の量は固体基準で5%w/wであり、酢酸のモル濃度は約0.08モルであった。全体を次いで混合し、そして得られたペーストは無発熱性純水で希釈して約0.75%の天然のコラーゲン濃度を有するゲルを得た。

【0051】b) 本発明に係る実際の膜の調製

1.5%の濃度を有するゼラチンの薬局方級溶液の24mlを、上記の工程a)で得た本質的にタイプIの固有のコラーゲンを0.75%含有するゲルをあらかじめ凍結

11

した、1kgの重量および1.8cmの厚さを有する層の上に注いだ。これにより基体の一面上に厚さ4mmの、ゼラチンの連続層を得た。その集成体は続いて凍結乾燥し、次いで450マイクロバールの圧力下に110℃で6時間物理的に架橋した。

【0052】得られた膜は、例えば200kg/cm²の圧力下に55℃で15秒間熱圧縮により緻密化できる圧迫包帯を構成する。

【0053】この方法で得た緻密化した膜は、実施例3に記載されるように、ゆ着防止手当用品の形でそのまま使用できる。

【0054】本発明に係る実施例2
ゆ着防止手当用品として使用できる、架橋またはなめしたコラーゲンから調製した膜

本質的にタイプIのコラーゲンを0.75%含有するコラーゲンゲルの1kgを実施例1a)に記載したように調製した。

【0055】この本質的にタイプIのコラーゲンゲルを次いで厚さ1.8cmまで注いで凍結乾燥した。これで、シフェニルホスホリルアジド(DPPA)を0.1% (v/v) 含有するジメチルホルムアミド(DMF) 375ml中で24時間インキュベートされて圧迫包帯を得た。この圧迫包帯は、次いで15.256g/lの四ホウ酸ナトリウムおよび2.474g/lのホウ酸を含有するpH8.9のホウ酸緩衝液1l中を2回通過させてすすいだ。圧迫包帯は別の1lの同じ緩衝液中で12時間最終的にインキュベートした。次いで軟水で6時間連続的にすすいだ。

【0056】1.5%の濃度を有するゼラチンの214mlの薬局方級溶液を次いであらかじめ凍結した圧迫包帯の1面上に注いで、1面上にゼラチンの厚さ4mmの連続被覆層を得た。得られた集成体は次いで凍結乾燥した。

【0057】得られた本発明に係る膜は、そのまま使用でき、または例えば200kg/cm²の圧力下に55℃で15秒間熱圧縮により好都合に緻密化できる。変形として、ゼラチンの層はコラーゲン保持体の2面または全ての面上に注ぐことができる。

【0058】本発明に係る実施例3

本発明に係る膜のゆ着防止効果

例えば実施例1で得られたような、本発明に係る膜は、特に外科手術で、ゆ着防止性手当用品の形で、生体適合材料として使用できる。

【0059】本発明に係る膜のゆ着防止性を豚について生体内で実験的に試験した。実験的な工程方法および得た結果を以下に示す。

【0060】8頭の豚に外科手術を施し、生成物を手術した器官と組織の間に置き、ゆ着の出現を防止するために、少なくともゼラチン層を有する面を器官に対して適用し、また7頭の対照の豚に同じ外科手術を施した。動物の種族および体重は全被験体について同一であった。

12

【0061】動物当たり3枚の膜：1枚を心臓部位にそして2枚を肝臓に対して移植した。反覆介在が2ヶ月半後に生じた。

【0062】この研究の目的は、如何なる外科手術後のゆ着の巨視的および微視的な特徴も解析することおよび移植の2ヶ月半後の生成物の耐性を試験することであった。

【0063】ゆ着の巨視的な観察は、それらを4等級に順位をつけることを可能にした：

等級0：ゆ着の完全な不在

等級I：最小のゆ着。指で分離できる。

等級II：適度のゆ着。切開がはさみで可能であって、分裂面の同定が容易である。

等級III：激しいゆ着。分裂面なし。

【0064】微視的な評価は、視覚的観察および写真に基づいて行った。微視的な観察の目的は、いかなる炎症反応も見つけることおよび器官のゆ着の出現を証明することである。観察は、第1に生成物が吸収された時に、そして第2に生体適合材料が全体的に消化された後に行なった。

【0065】実験の結果は次のようであった：1頭の死が対照群中に、そして生成物を受け取った群中にも8日後に起きた。第1の死は麻酔による事故によるものであり、そして第2の死は生体適合材料の使用に無関係の大出血の壊死的大腸炎によるものであった。この出来事は解剖学上の観察を行なうことを可能にし、8日後に手当用品は如何なる炎症もなく、しっかり固着されて吸収されないことを示した。

【0066】2ヶ月半後に成し遂げられた反覆介在は、次のことを示すことを可能にした：

—6頭の対照動物は全て激しい等級IIIのゆ着を示した。

—第2群の7頭の豚では、ゆ着は等級0またはIであった。ある特定の場合には、生体適合材料の吸収は完全ではなかった。特に、生成物は肝臓にゆ着するフィルムに形質変換され、したがってこの器官を腹膜からはずすことを容易にする。

【0067】組織学的研究は、炎症反応の不在および生体適合材料の多少の完全な吸収を示した。この実験は、この生体適合材料の高い有効性(21事例に関して100%)およびその完全な耐性を証明した。

【0068】本発明に係る実施例4

フランス特許第2628634号明細書の教示を使用して得た内臓の外科手術の傷あてと、本発明に係る2枚の別個の層を含む膜の間の機械的強度の比較

【0069】調製および機械的強度の試験の条件は次のようである：

1. フランス特許第2628634号明細書の教示に基づく内臓の外科手術の傷あての調製

51の無発熱性の純水を、本発明の実施例1a)に記載し

た方法により得た1kgのタイプIおよびタイプIIIの天然の子牛のコラーゲンゲルに添加した。得られた新規のゲルは、0.125%の固体含量を有していた。

【0070】この製法においてコラーゲンを660mlの Na_2HPO_4 溶液(0.2モル、pH7.5)を使用して沈澱させた。沈澱は20℃で15時間行なった。

【0071】沈澱物は遠心分離により回収して、フランス特許第2628634号明細書に記載されているように、0.76%のコラーゲンおよび0.76%のグリセロールを含有するゲルを生成するために使用し、次いで凍結および凍結乾燥した。

【0072】この比較試験を達成するために、得られたスポンジは次いで、本発明の方法の構成の範囲内で推奨されているように、200kg/cm²の圧力下に55度で15分間圧縮した。圧縮条件は前記の先行技術文献には記載されていないかった。

【0073】1.5重量%の濃度を有するゼラチンの溶液164mlを次いで緻密化したスポンジの1面上に注ぎ、この面上に4mmの連続的な層を形成した。この集成体は次いで室温で風乾した。

【0074】得られた内臓の外科手術の傷あては、約600μm(0.6mm)の厚さを有していた。切片はこの傷あての一部から調製して電子顕微鏡によって写真撮影を行って図1の写真を得た。

【0075】この傷あてはまた巾が15mmで厚さが600μmの試験片を10枚作製するためにも使用した。それらは蒸留水中で1分間水和した。先行技術に係る内臓の外科手術の傷あてについて得た結果を表1に示す。

【0076】

【表1】

表 1

フランス特許第2628634号明細書に係る傷あての破壊時の引張り強度および伸度の測定

試験片番号	引張り強度(N)	破壊伸度(%)
1	0.48	30
2	0.79	33
3	0.53	32
4	0.56	26
5	0.102	34
6	0.102	40
7	0.48	24
8	0.102	34
9	0.52	24
10	0.80	30
平均	0.45±0.26	30.7±5.03

【0077】2. 本発明に係る膜の調製

使用した膜は、実施例1で得たものである。10個の試験片は、フランス特許第2628634号明細書に係る傷あてについて機械的強度の試験を行うために使用した試験片と同一であるように15mmの巾および600μm(0.6mm)の厚さを持って作製した。

【0078】再度先行技術と同一条件下に電子顕微鏡によって写真を撮影したが、この写真が図2である。本発明に係る試験片の破壊試験での引張り強度および伸度の結果を表2に示す。

【0079】

【表2】

表 2

本発明の実施例1に係る膜の破壊時の引張り強度および伸度の測定

試験片番号	引張り強度(N)	破壊伸度(%)
1	3.53	34
2	1.35	30
3	1.85	14
4	3.75	28
5	3.37	34
6	2.20	22
7	1.90	16
8	3.57	32
9	3.35	28
10	2.75	17
平均	2.76±0.87	25.5±7.65

【0080】引張り強度試験は全て、当業者によく知られている、インストロン型式6022装置を使用して行ったことに注意すべきである。

【0081】

【発明の効果】上記に示した表1と2の比較は、本発明に係る膜の試験片のニュートン表示の平均引張り強度が2.76±0.87であるが、一方フランス特許第2628634号明細書に係る傷あてについては僅か0.45±0.26にすぎなく、機械的強度の約500%という著しい向上を表わすことを明瞭に示した。したがって、本発明はかなりの技術的進歩を与えることがわかる。

【図面の簡単な説明】

【図1】0014と番号を付した写真は、実施例4に記載した手順に従って、フランス特許第2628634号明細書に記載された技術により作製された傷あての断面を表わし、全厚にわたって均質性を表わす生体適合材料の構造における単一層の生成を証明することを可能にし、これは15kVで操作する電子顕微鏡によって倍率120倍で得た薄膜の写真である。

15

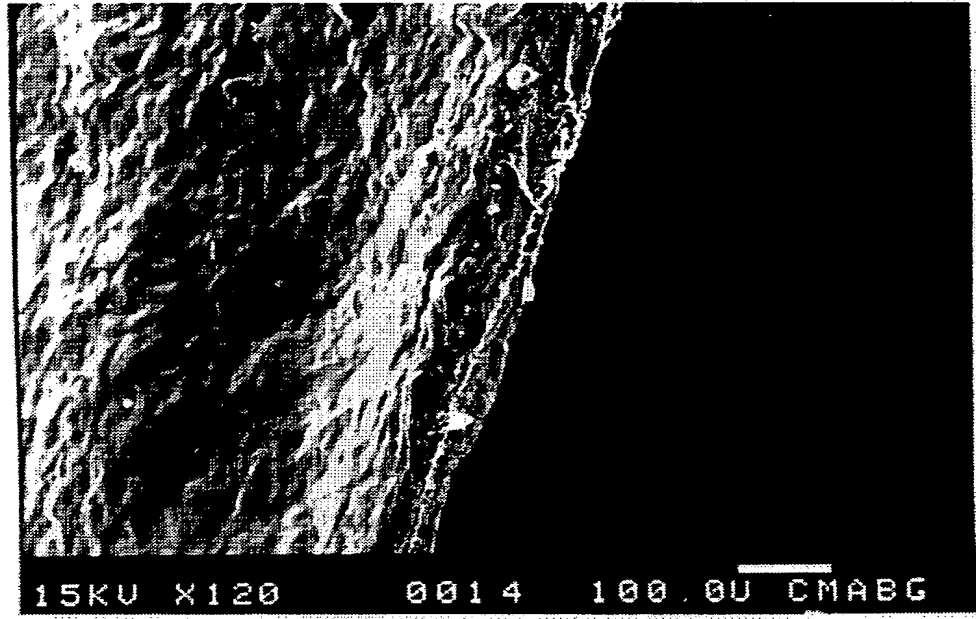
16

【図2】本発明に従って作製された膜の、同一条件下の電子顕微鏡によって同一倍率で得た、0006と番号を付した、同様の薄膜の写真であり、特別のスケールの存

在により明らかにされたように2個の別個の層、ゼラチンからなる1面上の上層を示す。

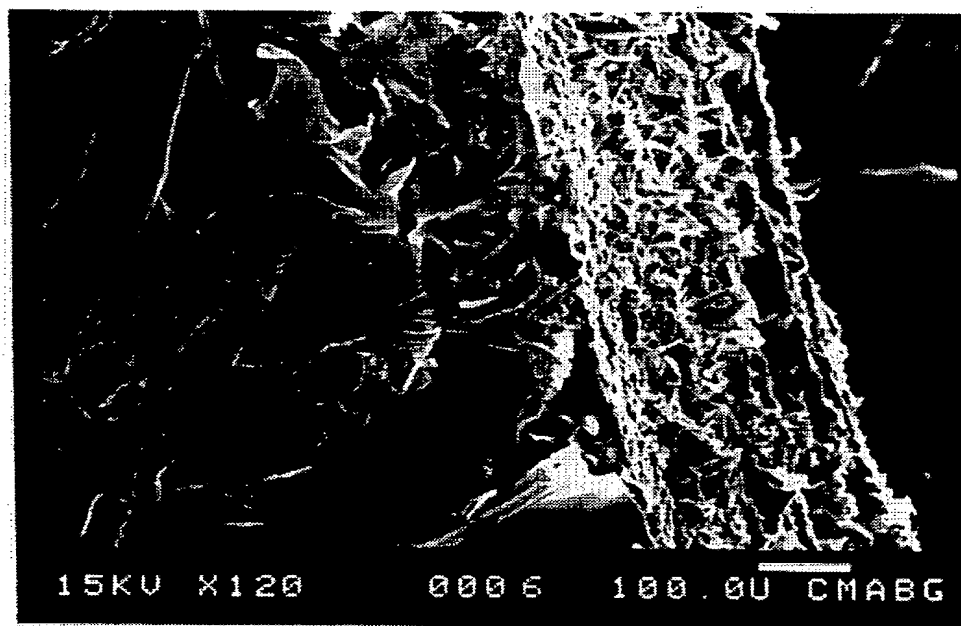
【図1】

図面代用写真



【図2】

図面代用写真



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 K 14/78		8318-4H		
C 0 8 H 1/00	NVD			
C 0 8 J 5/18				

(72) 発明者 ウック・アラン
 フランス国 サン・フォワ・ル・リヨン、
 シェマン・ド・サントン 26